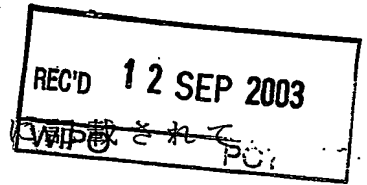


21.08.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 8 月 2 2 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 2 4 1 2 7 1  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 4 1 2 7 1]

出 願 人  
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 会 社

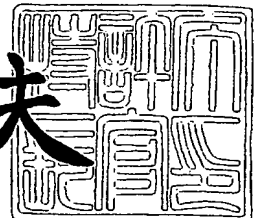
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 1 8 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 ZZJP-17

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/196  
A61K 31/5575

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 酒井 芳紀

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 勝部 伸夫

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 西浦 昭雄

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内

【氏名】 山本 政信

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジクロフェナク、オルノプロスチルおよび懸濁化剤を有効成分として含有するカプセル製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロスチルおよび懸濁化剤を含有する、水分難透過性および／または水分低含有性カプセル製剤。

【請求項 2】 水分難透過性および／または水分低含有性カプセルがハードカプセルである、請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 ハードカプセルがヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）である、請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】 高粘度添加剤を含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 5】 吸湿剤を含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】 懸濁化剤が中鎖脂肪酸トリグリセリド（M C T）である、請求項 2 記載の製剤。

【請求項 7】 懸濁化剤がトリカプリリンである、請求項 2 記載の製剤。

【請求項 8】 ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロスチル、懸濁化剤および吸湿剤を含有するソフトカプセル製剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロスチルおよび懸濁化剤を含有する、水分難透過性および／または水分低含有性カプセル製剤に関する。

【 0 0 0 2】

【発明の背景】

従来より、解熱、鎮痛、消炎剤として、すなわち関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛等に対して、非ステロイド性抗炎症剤（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug；以下 N S A I D と略記する。）が有効であることが知られ、これまで数

多くの化合物が上市されてきた。NSAIDにおけるこれらの作用機作はアラキドン酸からのPGH<sub>2</sub>合成経路であるシクロオキシゲナーゼ酵素(COX IとCOX IIが知られている。)を阻害し、各種プロスタグランジン類(例えば、PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>、TXA<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>等)の生合成を抑制することにあると言われている。代表的なNSAIDとして、例えばジクロフェナクナトリウム(Diclofenac sodium: sodium o-(2,6-dichloroanilino)-phenylacetate)、インドメタシン(Indomethacin: 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetic acid)、アセメタシン(Acemethacin: 2-[2-[1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]-acetoxy]acetic acid)、アスピリン、ロキソプロフェン、イブプロフェン等がある。

### 【0003】

ところが、NSAIDは、消化器において粘膜保護作用を有するプロスタグランジン生合成(主にPGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>と言われている。)を阻害するため、胃粘膜障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃部不快感といった消化器障害(以下、消化器障害という)を引き起こしたり、腎臓でのプロスタグランジン生合成(主にPGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>と言われている。)を阻害し、腎血流量を低下させる等のため腎障害を増悪化させたりするという重篤な副作用がある。これらの副作用のうち消化器障害に対して、これまで抗潰瘍剤、例えばテプレノン(Teprenone: 3:2(5E:5Z)geometrical mixture of (9E, 13E)-6,10,14,18-tetramethyl-5,9,13,17-nonadecatetraen-2-one)、レバミピド(Rebamipide: (±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid)、エカベトナトリウム(Ecabet sodium: (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-6-sulfo-1-phenanthrenecarboxylic acid 6-sodium salt pentahydrate)等の防御因子増強剤; 酸分泌抑制剤(プロトンポンプインヒビター(PPI)、例えばランソプラゾール(Lansoprazole: (±)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole)、オメプラゾール(Omeprazole: (±)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole)等; H<sub>2</sub>ブロッカー、例えば塩酸ラニチジン(Ranitidine hydrochloride: N-[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furfuryl]th

io)ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine hydrochloride)、ファモチジン (Famotidine:3-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]-methyl]thio]-N<sup>2</sup>-sulfamoylpropionamide) 等) ; または後述するミソプロストール等の攻撃因子抑制剤との併用投与によって消化器障害を抑える方法が採られている。

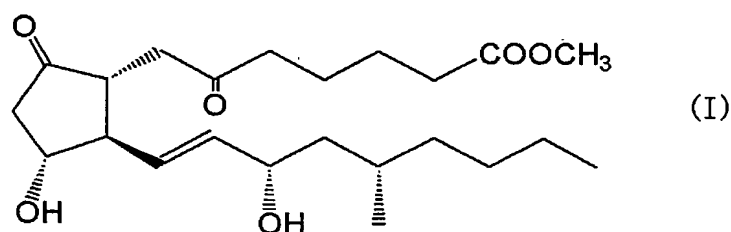
【0004】

【従来の技術およびその課題】

プロスタグランジン (以下、PGと略記する。) は、生体の種々の組織から分泌される生理活性物質である。その作用は、血流増加作用、血小板凝集抑制作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、子宮収縮作用など広範囲にわたり、少量で強力な作用を発揮するが、短時間で不活性体に代謝されるという欠点を有している。そのため安定な誘導体が数多く合成され、そのうち、幾つかは抗潰瘍剤として既に上市されている。例えば、式 (I)

【0005】

【化1】

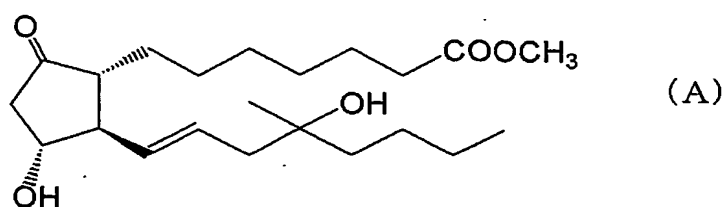


【0006】

で示される 17S, 20-ジメチル-6-ケト-PGE<sub>1</sub>メチルエステル (一般名: オルノプロスチル (Ornoprostil) ; 以下、オルノプロスチルという。)、式 (A)

【0007】

【化2】

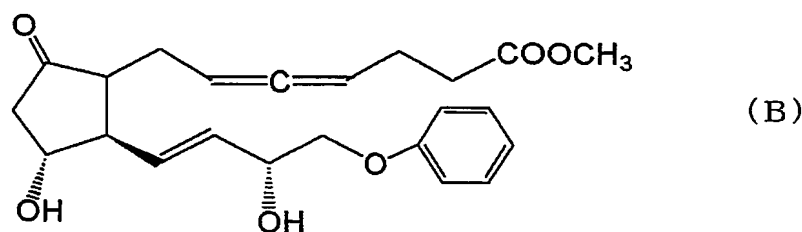


【0008】

で示される15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-PGE<sub>1</sub>メチルエステル（一般名：ミソプロストール（Misoprostol）；以下、ミソプロストールという。）、および式（B）

【0009】

【化3】



【0010】

で示される16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル- $\Delta^4$ -PGE<sub>2</sub>メチルエステル（一般名：エンプロスチル（Enprostil））の3化合物が上市されている。

【0011】

従来から、NSAIDの有する消化器障害を軽減する目的で、PG類を用いることが試みられている。例えば、インドメタシンとオルノプロスチル、アセメタシンとオルノプロスチルとを併用投与すると、NSAIDの単独投与に比して消化器障害が軽減されたことが報告されている（Progress in Medicine, 9(7), 183-190 (1989)参照。）。

【0012】

また、最近では、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールを含有する合剤（アースロテック錠：商品名）が開発され、欧米では既に上市されている。しかしながら、このようなNSAIDとPG類との組み合わせは、解熱、鎮痛、消炎作用または消化器障害の軽減作用が十分でなかったり、PGの副作用（下痢、腹痛、腹部膨満感、消化不良、悪心、嘔吐等）が発生したりするため、十分に満足できる組み合わせとはいえない。例えば、先述したジクロフェナクナトリウムとミソプロストールを含有する合剤の投与では、ジクロフェナクナトリウム単独投与に比してPGの副作用（下痢、軟便、腹痛、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、悪心、嘔気、嘔吐等）が多発したことが上記合剤の添付文書に記載されてい

る。

### 【0013】

#### 【課題を解決するための手段】

従って、本発明の課題は、NSAIDの作用（解熱、鎮痛、消炎作用）を生かし、かつ副作用（消化器障害、腎障害）を軽減し、さらにPGの副作用（下痢、嘔吐等）を抑え得るNSAIDとPG類との組み合わせを見だし、また、PG類が安定である混合製剤を製造することにある。

### 【0014】

前記課題に鑑み、本発明者らは、NSAIDとPG類との最も効果的な組み合わせを鋭意検討した結果、NSAIDの中で最強の鎮痛、解熱、消炎効果を有するジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとの組み合わせが最適であることを見出した。

更に、本発明者らは、ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルの投与時期について検討した結果、両者を同時に投与するかまたはオルノプロスチルの投与をジクロフェナクまたはその非毒性塩の投与より早い時期に行うと、解熱、鎮痛、消炎作用を弱めることなく、消化器障害の出現率が最小になることも見出した。

### 【0015】

さらに、オルノプロスチルが腎障害（グリセロール誘発腎障害）にも有効であることを初めて、確認した。従って、オルノプロスチルとジクロフェナクの配合剤では、ジクロフェナクの副作用である腎障害の増悪化を軽減することも期待できる。

### 【0016】

また、本発明者らは、中鎖脂肪酸トリグリセリド（以下、MCTと略すことがある。）を用いることにより、理想的な放出パターンを有する単一製剤（ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルを一製剤中に含有する混合製剤）を製造することにも成功した。

### 【0017】

また、本発明者らは、ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチル



の混合製剤を製造する際、製造時および保存時のオルノプロスチルの安定性を向上させるためには、水分難透過性および／または水分低含有性カプセル、例えば、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）ハードカプセルとの組み合わせが最適であることも見出し、本発明を完成した。

【0018】

すなわち、本発明は、

1. ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとを含有する医薬組成物、
2. 解熱、鎮痛および／または消炎剤である前項1記載の医薬組成物、
3. 関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎、頸肩腕症候群、腱膜炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外傷後・拔牙後の痛み・炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎の治療および／または予防剤である前項2記載の医薬組成物、
4. ジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害が軽減された前項2または3記載の医薬組成物。
5. ジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害が軽減された前項4記載の医薬組成物。
6. 消化管内で、ジクロフェナクまたはその非毒性塩の放出と同時またはその放出前にオルノプロスチルが放出される前項1記載の医薬組成物の製剤、
7. ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとを含有する医薬組成物を投与することを特徴とするジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害を軽減する方法、
8. ジクロフェナクまたはその非毒性塩を投与する前または同時にオルノプロスチルを投与する前項7に記載のジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害を軽減する方法、
9. オルノプロスチルを有効成分として含有する腎障害の予防および／または治療剤、

10. オルノプロスチルを投与することを特徴とする腎障害の予防および／または治療方法、
11. ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロスチルおよび懸濁化剤を含有する、水分難透過性および／または水分低含有性カプセル製剤、
12. 水分難透過性および／または水分低含有性カプセル製剤がハードカプセルである、前項11記載の製剤、
13. ハードカプセルがヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である、前項12記載の製剤、および
14. 高粘度添加剤を含有する前項11、12または13記載の製剤、
15. 吸湿剤を含有する前項11、12または13記載の製剤、
16. 懸濁化剤が中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）またはトリカプリリンである、前項11、12、13または14記載の製剤、および
17. ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロスチル、懸濁化剤および吸湿剤を含有する、ソフトカプセル製剤に関する。

#### 【0019】

本発明において用いられるジクロフェナクとしては、フリーのカルボン酸体、またはその非毒性塩（例えば、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ塩、マグネシウム、カルシウムのようなアルカリ土類塩等）、またはそれらの混合物が用いられ、好ましくは非毒性塩（特にナトリウム塩）、または非毒性塩とフリーのカルボン酸体との混合物の形態である。

#### 【0020】

本発明に用いられるオルノプロスチルとしては、オルノプロスチル自身またはその、 $\alpha$ -、 $\beta$ -または $\gamma$ -シクロデキストリン包接化合物が含まれるが、好ましくはオルノプロスチル自身である。

#### 【0021】

本発明の医薬組成物（製剤）は、解熱、鎮痛、消炎作用を有しており、ジクロフェナクまたはその非毒性塩が作用効果を示す疾患、例えば、関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎（肩関節周囲炎等）、頸肩腕症候群、腱膜炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外

傷後・抜歯後の痛み・炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎（感冒、かぜ症候群、咽・喉頭炎等）の治療および／または予防剤として用いることができる。

#### 【0022】

本発明の製剤では、オルノプロスチルの消化管内での放出時期をジクロフェナクまたはその非毒性塩（以下、特に断りのない限り、単にジクロフェナクと表記する。）のそれより早くするか、または両者を同時にすることによって、有効性を減弱させることなく、消化器障害の出現、腎障害の増悪化を大きく抑えることができる。

#### 【0023】

すなわち、投与後、オルノプロスチルを放出した後または放出と同時に、ジクロフェナクを放出するような放出パターンを示すように製剤化したものを使用することが好ましい。さらに、オルノプロスチル、ジクロフェナクともに同じ部位で放出することが好ましく、特に共に胃で放出することが好ましい。

#### 【0024】

例えば、混合製剤として、

- (1) オルノプロスチル、ジクロフェナクを混合したハードカプセル、
- (2) オルノプロスチル、ジクロフェナクを混合したソフトカプセル等が挙げられる。

#### 【0025】

好ましい混合製剤の形態としては、(2) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合したハードカプセルが挙げられる。

#### 【0026】

本発明で用いる、懸濁化剤としては、オリーブ油、サフラワー油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、エステル化トウモロコシ油、シソ油、蛇油、ヒマシ油、サフラワー油脂肪酸、硬化油、ゴマ油、ナタネ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）、小麦胚芽油、大豆油、トウモロコシ油、ハッカ油、ヒマワリ油、綿実油、ヤシ油、ラッカセイ油、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸

グリセリン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

【0027】

中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) とは、グリセリド中の脂肪酸部分がカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等のものであり、脂肪酸部分はすべて同一であってもよいし異なってもよく、例えば、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、トリラウリン等が挙げられる。好ましくはトリカプリリン、トリカプリンであり、より好ましくはトリカプリリンである。

【0028】

本発明で用いる、高粘度添加剤とは、一般的に液漏れ防止、均一にカプセルに充填するために用いられるものであり、例えば、カカオ脂、カスターワックス、硬化油、サラシミツロウ、ミツロウ、カルナウバロウ、大豆油不けん化物、大豆硬化油等が挙げられる。好ましくは、硬化油である。

【0029】

本発明で用いる、水分難透過性カプセルとは、水分が透過しにくいカプセルを意味する。

【0030】

本発明で用いる、水分低含有性カプセルとは、水分含有率の低いカプセルを意味し、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ハードカプセル等が挙げられる。

【0031】

本発明で用いる、吸湿剤とは、水分吸湿性物質を意味し、例えば、活性炭、塩化カルシウム、炭酸カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム等が挙げられる。

[製造方法]

本発明医薬組成物の構成成分であるジクロフェナクおよびオルノプロスチルはともに、すでに上市されている薬物であり、公知の方法により製造することができる。

【0032】

本発明の混合製剤は以下に述べる方法、後述する製剤例に記載の方法または、公知の方法に準じて製造することができる。

1) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合したソフトカプセルの製法:

各活性成分を懸濁化剤（オリーブ油、サフラワー油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、エステル化トウモロコシ油、シソ油、蛇油、ヒマシ油、サフラワー油脂肪酸、硬化油、ゴマ油、ナタネ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）、小麦胚芽油、大豆油、トウモロコシ油、ハッカ油、ヒマワリ油、綿実油、ヤシ油、ラッカセイ油、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート 80 等）、および必要に応じて、添加剤（モノステアリン酸グリセリド、硬化油、ポリソルベート 80 等）および／または吸湿剤（活性炭、塩化カルシウム、炭酸カリウム等）と共に溶解・分散させ、得られた処方液を常法に従って、ゼラチン、グリセリン、糖アルコール等からなるソフトカプセル剤皮を用いてソフトカプセル化することで、目的とするソフトカプセルが得られる。

2) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合したハードカプセルの製法:

各活性成分を懸濁化剤（オリーブ油、サフラワー油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、エステル化トウモロコシ油、シソ油、蛇油、ヒマシ油、サフラワー油脂肪酸、硬化油、ゴマ油、ナタネ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）、小麦胚芽油、大豆油、トウモロコシ油、ハッカ油、ヒマワリ油、綿実油、ヤシ油、ラッカセイ油、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート 80 等）、および必要に応じて、高粘度添加剤（カカオ脂、カスターワックス、硬化油、サラシミツロウ、ミツロウ、カルナウバロウ、大豆油不けん化物、大豆硬化油等）および／または吸湿剤（活性炭、塩化カルシウム、炭酸カリウム等）と共に溶解・分散させ、得られた処方液をハードカプセルに充填し、カプセル結合部分をシールすることによってハードカプセル化することで、目的とするハードカプセルが得られる。

[投与量]

ジクロフェナクおよびオルノプロスチルの投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、それぞれ、通常、成人一人あたり、1 日量として、10 mg から 500 mg の範囲、および  $0.1 \mu\text{g}$  から  $200 \mu\text{g}$

g の範囲で、1 日 1 回から数回に分けて経口投与される。

#### 【0033】

もちろん、各構成成分の投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

#### 【薬理活性】

本発明医薬組成物は、NSAID としての解熱、鎮痛、消炎効果等の薬効に優れ、関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎（肩関節周囲炎等）、頸肩腕症候群、腱膜炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み・炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎（感冒、かぜ症候群、咽・喉頭炎等）の治療および／または予防剤として用いることができる。

#### 【0034】

本発明医薬組成物は、消化器障害および／または腎障害が極めて少なく、さらに、オルノプロスチルは少量で優れた消化器障害および／または腎障害軽減作用を示し、かつ下痢、嘔吐等の副作用も極めて少ない。

#### 【0035】

#### 【実施例】

以下に、実施例として、製剤例および実験例（薬理試験、製剤の溶出試験、血中動態試験、安定性試験）を示すが、これらは本発明をよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0036】

各実施例中で用いた略号は、以下の意味を表わす。

D i = ジクロフェナクナトリウム、

I n = インドメタシン、

A c = アセメタシン、

O U = オルノプロスチル、

M I = ミソプロストール、

G C = グリセロール。

製剤例 1: ソフトカプセル剤-1

トリカプリリン 528 g にモノステアリン酸グリセリン (MGS-B) 72 g を添加し、約 65℃ に加温して MGS-B を溶解する。冷却後、オルノプロスチル含有トリカプリリン溶液 (60 mg/300 g) 300 g を添加し、混合する。さらにジクロフェナクナトリウム 300 g を加え攪拌し、マイクロイダーを用いて継子を粉碎したのち 180  $\mu$ m (80 mesh) 篩で篩過する。篩過液を減圧脱泡して処方液とする。

**【0037】**

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液からなるソフトカプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行いソフトカプセル化することにより、下記処方のソフトカプセル剤 (合計 12,000 カプセル) を製造した。

**【0038】****【化 4】**ソフトカプセル剤-1 の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
モノステアリン酸グリセリン	6
トリカプリリン	69
ソフトカプセル剤皮の成分	
ゼラチン	50
濃グリセリン	5
D-ソルビトール液	15
合計	170 mg

**【0039】**製剤例 2: ソフトカプセル剤-2

トリカプリリン 600 g にオルノプロスチル含有トリカプリリン溶液 (60 mg/300 g) 300 g を添加し、混合する。さらにジクロフェナクナトリウム 300 g を加え攪拌し、マイクロイダーを用いて継子を粉碎したのち 180  $\mu$ m (80 mesh) 篩で篩過する。篩過液を減圧脱泡して処方液とする。

## 【0040】

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液からなるソフトカプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行いソフトカプセル化することにより、下記処方ソフトカプセル剤（合計12,000カプセル）を製造した。

## 【0041】

## 【化5】

ソフトカプセル剤-2の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
トリカプリリン	75
ソフトカプセル剤皮の成分	
ゼラチン	50
濃グリセリン	5
D-ソルビトール液	15
合計	170 mg

## 【0042】

製剤例3：ゼラチンハードカプセル剤

トリカプリリン540gにオルノプロスチル含有トリカプリリン溶液（200mg/200g）10gを添加し、混合する。さらにジクロフェナクナトリウム50gを加え、攪拌機にて攪拌し、150 $\mu$ m（100mesh）篩で篩過する。

## 【0043】

上記の処方液をゼラチンハードカプセルに常法により充填、シール、乾燥を行いハードカプセル化することにより、下記処方のハードカプセル剤（合計2,000カプセル）を製造した。

## 【0044】



## 【化6】

ゼラチンハードカプセル剤の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
トリカプリリン	275
合計	300 mg

【0045】製剤例4：HPMCハードカプセル剤-1

製剤例3に記載の方法を用いて、下記処方のHPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）ハードカプセル剤を製造した。

## 【0046】

## 【化7】

HPMCハードカプセル剤-1の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
トリカプリリン	275
合計	300 mg

【0047】製剤例5：HPMCハードカプセル剤-2

トリカプリリン523.5gに硬化油16.5gを添加し、約90℃に加温して硬化油を溶解する。冷却後、オルノプロスチル含有トリカプリリン溶液（200mg/200g）10gを添加し、混合する。さらにジクロフェナクナトリウム50gを加え、攪拌機にて攪拌し、150μm（100mesh）篩で篩過する。

## 【0048】

上記の処方液をHPMCハードカプセルに常法により充填、シール、乾燥を行いハードカプセル化することにより、下記処方のハードカプセル剤（合計2,000

カプセル) を製造した。

【0049】

【化8】

HPMCハードカプセル剤-2の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
硬化油	8.25
トリカプリリン	266.75
合計	300 mg

【0050】

製剤例6：HPMCハードカプセル剤-3

製剤例4に記載の方法を用いて、下記処方のHPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）ハードカプセル剤を製造した。

【0051】

【化9】

HPMCハードカプセル剤-3の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	50
トリカプリリン	250
合計	300 mg

【0052】

実験例1：NSAID誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルの効果

(1) NSAID誘発胃潰瘍に対する効果（非炎症モデル）

自由摂水下で16～24時間絶食させたLew/Crj系雄性ラットの体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。検体液（各NSAID懸濁液投与直前に、OU非含有溶液またはOU溶液を投与（それぞれ、OU非含有溶液投与群、OU溶液投与群と呼ぶ。））を経口投与し、4時間後に頸

椎脱臼によりラットを致死せしめ、胃を摘出した。なお、胃粘膜障害の観察を容易にするために、検体液投与3時間30分後に4%ブリーリアント・ブルー6B (brilliant blue 6B) 生理食塩液を尾静脈より0.5ml注入した。摘出した胃は、内部に生理食塩液を充填し、さらにそれを10%中性緩衝ホルマリンに浸して固定した。固定後、大彎に沿って切開し、生理食塩液中で軽く洗浄後、潰瘍発生の有無の観察および潰瘍の長さを測定した。潰瘍抑制率 (OU非含有溶液投与群の潰瘍の長さに対するOU溶液投与群の潰瘍の長さの比率) を算出した。なお、検体液の調整には以下の媒体を用いた。

- ・各NSAID懸濁液: 0.5%メチルセルロース懸濁液、
- ・OU非含有溶液またはOU溶液: 0.5%エタノール含有リン酸緩衝液 (pH7.4)。

### 【0053】

NSAID投与量設定のための予備試験 (検体液として、各NSAID懸濁液のみを投与した。) の結果、各NSAID投与群同士で同程度の潰瘍を誘発させる投与量として、DiおよびAcは30mg/kg、Inは20mg/kgであったので、本試験および以後の試験ではこれらの投与量を用いた。

#### (2) 炎症モデルにおける鎮痛効果、NSAID誘発胃潰瘍に対する効果

Lew/Crj系雄性ラットの体重測定後、エーテル麻酔下にて左側後肢足蹠皮内に流動パラフィンに懸濁せしめたマイコバクテリウム・ブチリカム (Mycobacterium Butyricum) 0.1ml/匹を投与し、起炎した。なお、この日を起炎処置1日とした。起炎処置21日に体重を測定後、右側後肢足首関節を4~5秒間隔で5回屈曲、伸展刺激し、5回とも啼鳴反応を示すラットを選び各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。なお、測定前日より自由摂水下で16~24時間絶食した。検体液 (各NSAID懸濁液投与直前に、OU非含有溶液またはOU溶液を投与) を経口投与し、投与後1時間より4時間まで1時間間隔で啼鳴反応を観察した。各測定時に、上記と同様の刺激を加え、5回の試行のうち5回とも啼鳴を発しなかった場合を啼鳴反応陰性と判定した。検体液投与後の4回の判定で1回以上啼鳴反応陰性であったラットを鎮痛効果有りとし、有効率 (鎮痛効果のあった動物数/実験動物数) を算出した。また (1) と同様にして、

潰瘍抑制率を算出した。(1) および (2) の測定結果を表1に示す。

【0054】

【表1】

表1

NSAIDおよびOU同時投与における抗潰瘍効果、 鎮痛効果（ラット経口投与、非炎症モデルおよび炎症モデル）				
薬物（投与量）		(1) 非炎症モデル 潰瘍抑制率 (%)	(2) 起炎モデル 潰瘍抑制率 (%)	鎮痛効果 有効率（例数）
発明	Di (30 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	67.30	45.20	8/10
比較1	In (20 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	15.80	29.40	5/10
比較2	Ac (30 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	37.70	0	8/10

【0055】

表1から、Di + OU投与群（発明）の組み合わせは、In + OU投与群（比較1）、Ac + OU投与群（比較2）の組み合わせと比べて、鎮痛効果（主作用）および潰瘍抑制効果（副作用軽減作用）ともに強力で最適の組み合わせであることがわかる。

【0056】

また、各々のNSAIDにおける鎮痛効果有効率は、OU投与群およびOU非投与群において同等であり、OU投与はNSAIDの鎮痛効果に影響を与えなかった。

#### 実験例2：ジクロフェナク誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルまたはミソプロストールの抑制効果の比較

自由摂水下で16～24時間絶食させたLew/Crj系雄性ラットの体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。検体液（Diの30mg/kg懸濁液投与直前に、OU非含有溶液またはOU溶液、またはMI非含有溶液またはMI溶液を投与）を経口投与し、4時間後に頸椎脱臼によりラットを致死せしめ、胃を摘出した。以下、実験例1に従って、潰瘍抑制率（各PG（OU、MI）非含有溶液投与群の潰瘍の長さに対する各PG（OU、MI）溶液投与群の潰瘍の長さの比率）を算出した。なお、検体液の調整には以下の媒体を用いた。結果を表2に示す。

- ・ Di 懸濁液: 0.5% メチルセルロース懸濁液、
- ・ 各 PG (OU, MI) 非含有溶液または OU および MI 溶液: 0.5% エタノール含有リン酸緩衝液 (pH 7.4)。

【0057】

【表 2】

表 2

ジクロフェナク誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルおよびミソプロストールの抑制効果

薬物 (投与量)		潰瘍抑制率 (%)
発明	Di (30 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	67.3
比較	Di (30 mg/kg) + MI (30 µg/kg)	56.0

【0058】

表 2 から、ジクロフェナク誘発胃潰瘍に対して、オルノプロスチルはミソプロストールに比し 10 倍以上の抗潰瘍活性を示した。

実験例 3: 下痢誘発作用 (ラット、経口投与)

下痢誘発作用は、オルノプロスチルおよびミソプロストールではそれぞれ、400 µg/kg (0 例/5 例) 以上、および 50、100 µg/kg (各 0 例/5 例、1 例/5 例) であり、安全域 (最大無毒性量) ではオルノプロスチルはミソプロストールと比べて 8 倍以上である (括弧内の数値は下痢誘発動物数/実験動物数を意味する)。

【0059】

よって、Di+OU 投与群は、Di+MI 投与分に比し、有用性において 80 倍以上優れていた。

【0060】

以上の実験 1~3 の結果から、NSAID と PG との組み合わせとして、Di と OU の組み合わせが最適であることがわかる。

実験例 4: ジクロフェナクとオルノプロスチルの投与時期と抗潰瘍効果

オルノプロスチル溶液の投与時期を、NSAID (ジクロフェナクナトリウム) 懸濁液投与前、NSAID 懸濁液投与と同時に (直前投与)、NSAID 懸濁液

投与後とした場合における潰瘍抑制効果（潰瘍発生率＝潰瘍発生動物数／実験動物数、および潰瘍抑制率）を測定した。結果を表3に示す。

【0061】

【表3】

表3

オルノプロステルの投与時期とジクロフェナクナトリウム誘発胃潰瘍に対する抑制効果の関係（ラット経口投与）

OUの 投与時期	潰瘍発生率 (例数)	潰瘍抑制率 (%)	抗潰瘍係数*
Di投与の60分前	7/8	85.1	97.3
Di投与の30分前	7/8	49.2	56.2
Di投与の10分前	5/8	78.2	125.1
Di投与の5分前	6/8	75.7	100.9
Di投与の0分前	7/8	76.0	86.9
Di投与の5分後	7/8	6.2	7.1
Di投与の10分後	8/8	28.8	28.8
Di投与の30分後	7/8	14.1	16.1
Di投与の60分後	6/8	3.1	4.1

\*抗潰瘍係数＝潰瘍抑制率／潰瘍発生率

【0062】

潰瘍抑制効果は、OUの投与時期としてDiと同時にまたはDiの投与前、特にDiの投与10分前から5分前（抗潰瘍係数を指標にした）が効果的であったが、後投与では効果が減弱した。

#### 実験例5：本発明製剤の溶出試験

製剤例1で製造した製剤の有効成分（OUおよびDi）の溶出試験（回転バスケット法：250rpm、溶出液：人工胃液（0.25% SDS，pH1.4の等張液（500ml）、37℃）を行った。結果を表4に示す。

【0063】

【表 4】

表 4

人工胃液中での本発明製剤の有効成分 (OU, Di) の溶出率

時間 (分)	OU 溶出率 (%)	Di 溶出率 (%)
0	0	0
10	42	24
15	104	40.9
20	98	45
30	105	50.5

## 【0064】

表 4 より、本発明製剤を投与後、胃内において、オルノプロスチルが溶出し、その後（5～10 分の時間差で）ジクロフェナクが溶出することが十分に予想できる。

実験例 6：本発明製剤の消炎効果（ジクロフェナクの血中濃度）

自由摂水下で固形飼料（DS-5（商品名）；オリエンタル酵母工業（株）、200 g／回／日）で飼育した雌性ビーグル犬（10～15 ヶ月齢、総数 5 匹）に、後述する Di 含有製剤検体（Di の投与量として 75 mg に相当する個数）を給餌 1 時間後に、強制的に経口投与した。さらにその直後に胃カテーテルにより、水（10 ml）を強制的に経口投与した。検体の投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6 および 24 時間後に、橈側皮静脈から血液を採取した。採取した血液を遠心分離（4℃、3000 rpm、15 分）して、血漿を得た。得られた血漿について Di の濃度を測定した。

## 【0065】

さらに、同様の実験操作を 1 週間毎に、Di 含有製剤検体（下記参照）を替えて、各実験動物で 2 回（合計で 3 回）行った。測定した Di の血中濃度推移から、 $C_{max}$ （最大血中濃度）、 $T_{max}$ （投与開始から、最大血中濃度に到達するまでの時間）、AUC（曲線下面積）（平均値）を算出した。結果を表 5 に示す。

Di 含有製剤検体

・ Di + OU 合剤：製剤例 1 で製造した製剤（Di (25mg) + OU (5  $\mu$ g) の合剤）

・ Di 単独製剤：ボルタレン錠（商品名）（Di (25mg) の単独製剤）（市販単独製剤）

・ Di + MI 合剤：アースロテック錠（商品名）（Di (75mg) + MI (200  $\mu$ g) の合剤）（市販合剤）

【0066】

【表5】

表5

本発明製剤の消炎効果（ジクロフェナクの血中濃度）（n = 5）

投与製剤 (単剤当たりの薬物含量、投与数量)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC ( $\mu$ g · hr/ml)
Di (25 mg) + OU (5 $\mu$ g) 合剤 (3 錠) 投与群 (発明：製剤例1)	14.0	1.5	52.8
Di (25 mg) 単独製剤 (3 錠) 投与群 (比較製剤1：ボルタレン錠（商品名）、 市販単独製剤)	11.2	5.8	52.6
Di (75 mg) + MI (200 $\mu$ g) 合剤 (1 錠) 投与群 (比較製剤2：アースロテック錠（商品名）、 市販合剤)	6.7	19.4	21.1

【0067】

表5より、本発明製剤は、比較製剤1、2に対して、同等以上のC<sub>max</sub>を有しており、同等以上の効果（解熱、鎮痛、消炎）を有することが十分予測される。さらに、本発明製剤は、比較製剤1、2に対して、T<sub>max</sub>が早いことから、速効性を有していることが予測される。また、AUCにおいて、本発明製剤は、比較製剤1とほぼ同等であることがわかった。

【0068】

以上のことから本発明のジクロフェナクとオルノプルスチルの配合剤は、市販のジクロフェナク単独製剤や、市販のジクロフェナクとミソプロストールの合剤と同等またはそれ以上の効果（解熱、鎮痛、消炎効果）と速効性を有していることがわかる。

実験例7：本発明製剤の副作用（胃潰瘍、下痢、嘔吐）軽減効果

自由摂水下で飼育したビーグル犬（7～8ヶ月齢）の体重を測定後、各群の体



重の平均がほぼ均一になるように群分けした（各群 5 匹で、うち雌雄 2 ～ 3 匹ずつ）。先述した Di 含有製剤検体（Di の投与量として 225 mg に相当する個数）を、実験動物に強制的に経口投与した。さらにその直後に胃カテーテルにより、水（10 ml）を強制的に経口投与した。

#### 【0069】

ペントバルビタール（25 mg/kg）を静脈内投与して麻酔後、姿勢を横臥とし、検体投与 24 時間前、24 時間後に、動物用ビデオスコープ（VQ-7112A（商品名）、オリンパス工業（株））を胃内に挿入し、肉眼所見（胃粘膜のびらんの程度を観察）を記録し、幽門洞部胃粘膜の写真撮影を行った。また、4%ブリーリアント・ブルー 10 ml を静脈内投与し、色素注入所見として、幽門洞部胃粘膜の写真撮影を行い、この写真撮影から胃潰瘍の程度を判定した。

また、検体投与後 24 時間以内の下痢、嘔吐の発現の有無を観察した。

#### 【0070】

結果を表 6 に示す。

#### 【0071】

【表 6】

表 6

本発明製剤の副作用（胃潰瘍、下痢、嘔吐）軽減効果

投与製剤 (単剤当たりの薬物含量、投与数量)	潰瘍 発生率	下痢 発生率	嘔吐 発生率
Di (25 mg) + OU (5 µg) 合剤 (9 錠) 投与群 (発明：製剤例 1)	1/5	0/5	0/5
Di (25 mg) 単独製剤 (9 錠) 投与群 (比較製剤 1：ボルタレン錠（商品名）、 市販単独製剤)	5/5	0/5	0/5
Di (75 mg) + MI (200 µg) 合剤 (3 錠) 投与群 (比較製剤 2：アースロテック錠（商品名）、 市販合剤)	5/5	4/5	2/5

(いずれも、発生数/動物数)

#### 【0072】

表 6 より、本発明製剤投与群は、比較製剤 1、2 投与群に比し、胃潰瘍の発生が 1/5 であり（本発明投与群で発生した胃潰瘍（1 例のみ）について、その程

度も比較製剤 1、2 投与群に比べて軽度であった。) 、かつ嘔吐、下痢も全く発生していない。従って、本発明製剤は副作用が大幅に軽減された解熱、鎮痛、消炎剤であることがわかる。

#### 実験例 8：腎障害に対するオルノプロスチルの効果

S P F / C r j 系雄性ラット (9 週齢) の体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。給餌下で、48 時間 (±2 時間) 絶水したラットに 50% グリセロール (媒体：生理食塩液) (10 ml / kg) を皮下投与し、その 48 時間後にエーテル麻酔下で頸静脈より血液約 1.5 ml を採取する。オルノプロスチル (媒体：1% 無水エタノール含有 0.4% Tween80 溶液) は、グリセロール投与直前に経口投与する。グリセロール投与 2 時間後に給水した。採取した血液を遠心分離 (約 4℃、3000 r p m、15 分) して血清を得た。得られた血清について、尿素窒素 (UN と略する。) (ウレアーゼ・GIDH 法) およびクレアチニン (C R E と略する。) (クレアチニナーゼ・F-DAOS 法) を生化学自動分析装置 (AU400 (商品名)、オリンパス光学工業株式会社) にて測定した。結果を表 7 に示す。

【0073】

【表 7】

表 7

オルノプロスチルの腎障害誘発抑制効果

試験群	投与量	UN (mg/dL)	CRE (mg/dL)
正常対照	媒体* (皮下) + 媒体**	18.8	0.19
起炎対照	GC (皮下) + 媒体**	163.7	2.74
発明	GC (皮下) + OU (3 µg)	89.7	1.38
	GC (皮下) + OU (10 µg)	79.9	1.03

\* : 生理食塩液、\*\* : 1% エタノール含有 0.4% Tween80 溶液

【0074】

表 7 より、オルノプロスチルは虚血性腎不全モデルであるグリセロール誘発腎障害 (血清中の UN 値、C R E 値の上昇) を抑制しており、腎障害に有効である

ことがわかる。また、その投与量は実験例1で示したNSAIDに伴う胃潰瘍抑制効果を示す投与量と同量である。従って、オルノプロスチルとジクロフェナクの合剤は、ジクロフェナクの有する腎障害の増悪化を軽減できることが予測できる。なお、腎障害抑制作用は、酸分泌抑制剤および／または防御因子増強剤では認められない効果である。

#### 実験例9：製造時のオルノプロスチル安定性に対する剤形の影響

製剤例2から5について、製剤製造時におけるオルノプロスチルの分解生成物の生成率を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で分析した。分析用のサンプルは次のように調製した。製剤に精製水4 mLを加え、37℃湯浴中でカプセルを溶解し、攪拌するもしくは、製剤の内容物を取り出し、これに精製水4 mLを加え、攪拌する。これに、アセトニトリル2 mLを加え、混合する。YMC DUO-filter (QDU 025) を用いてろ過した後、ろ液4 mLを別にメタノール3 mL、精製水3 mL、水/アセトニトリル（2/1）にてカラムコンディショニングしたボンドエルト（C18 500 mg 3 mL）にチャージする。これを、リン酸緩衝液（pH7.4、1/15mol）12 mL、40%メタノール水溶液12 mLで洗浄し、アセトニトリル1 mLで回収する。回収液を攪拌した後、HPLCへ注入する。

HPLCの条件は次の通りである。カラムは、YMC-Pack（C18、AS302、150 x 4.6 mm）、移動相は、50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/アセトニトリル（38/62）、反応液は、4%テトラメチルアンモニウムメタノール液、検出は、UV（280nm）、流速は、移動相1.0 mL/min、反応液1.0 mL/min、温度は、カラム40℃、ポストカラム60℃、注入量は20  $\mu$ Lとした。

分解物の生成率は、オルノプロスチルと分解物の和を100として算出した。分析結果を表8に示す。

【0075】

【表 8】

表 8

オルノプロスチル分解物生成率 (%)

	製剤例 2	製剤例 3	製剤例 4	製剤例 5
製造直後	19.4	0.0	0.0	0.5

【0076】

製剤例 2 で示すソフトカプセル剤は、製造直後に約20%の分解生成率を示したのに対し、製剤例 3～5 のハードカプセル剤は、ほとんど分解を示さず、良好であった。

実験例 10：保存時のオルノプロスチル安定性に対するカプセル材質の影響

製剤例 3 から 5 について、製剤をガラスビンに詰め、その詰めたガラスビンに 60℃の安定性試験装置に保存した。2週、4週の時間間隔で試料を採取し、分解生成物の生成率をHPLCで分析した。分析用のサンプルの調製ならびにHPLCの条件は、実験例 9 と同様に行った。分析結果を表 9 に示す。

【0077】

【表 9】

表 9

オルノプロスチル分解物生成率 (%)

		製剤例 3	製剤例 4	製剤例 5
経時的安定性	60℃、2週	0.0	0.0	0.3
	60℃、4週	41.8	0.5	1.9

【0078】

製剤例 3 で示すゼラチンハードカプセルは、60℃/4週において約40%の分解生成率が認められたのに対し、製剤例 4、製剤例 5 で示すHPMCハードカプセルは、ほとんど分解が抑制され安定であることが確認された。

【0079】

【発明の効果】

以上のデータから、ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルを組み合わせた本発明医薬組成物は、NSAIDとしての鎮痛効果等の薬効および速効性に優れ、かつNSAIDおよびPGの副作用（消化器潰瘍、腎障害、および下痢／嘔吐作用）が少ないことが明らかである。

#### 【0080】

本発明医薬組成物の具体的な効果は以下の通りである。

- 1) NSAID (Di、In、Ac) とOUとの併用投与での組み合わせを比較すると、Di+OU投与群（発明）が胃潰瘍抑制効果において最適であり、かつOU併用投与はNSAID (Diを含む) の鎮痛効果に影響を与えなかった（実験例1、表1）。
- 2) Di+OU投与群（発明）は、Di+MI投与群に比べて有用性において80倍以上優れていた（10倍以上の潰瘍抑制作用（実験例2、表2）と8倍以上の安全域、下痢誘発作用としては1/8以下）（実験例3）を有する）。
- 3) Diに対するOUの潰瘍抑制効果は、Diと同時、またはDiの投与前、特にDi投与の5分から10分前が効果的であった（実験例4、表3）。また、本発明配合剤（例えば、製剤例1で製造した配合剤）がこの併用投与実験の結果に合致した配合剤（OUがDiより先に溶出する）であることを確認した（実験例5、表4）。
- 4) 本発明配合剤（Di+OU配合剤）、市販ボルタレン錠（商品名）（Di単独製剤）、市販アースロテック錠（商品名）（Di+MI配合剤）をイヌに投与した際のDiの血中動態を比較すると、本発明配合剤は他の市販2製剤に比し、 $C_{max}$ の増大および $T_{max}$ の短縮が認められた（実験例6、表5）。このことから、本発明配合剤は市販の2製剤に比べてジクロフェナクの効果（鎮痛、解熱、消炎作用）が同等以上であり、また、その速効性が期待できる。
- 5) 本発明配合剤、ボルタレン錠（商品名）、アースロテック錠（商品名）をイヌに投与し、副作用（胃潰瘍誘発および下痢／嘔吐発症）について比較検討した結果、本発明配合剤は胃潰瘍誘発および下痢／嘔吐の発症が他の市販2製剤に比し少なく、有用な製剤であることが明らかとなった（実験例7、表6）。
- 6) オルノプロスチルが、ジクロフェナク誘発胃潰瘍を抑制する同じ投与量で、

腎障害の治療・予防に有効であることが判明した（実験例 8、表 7）。従って、本発明の O U と D i の組み合わせは、ジクロフェナクが有する副作用の腎障害の増悪化を軽減することも期待できる。

また、

7) 混合製剤を製造する際、製造時および保存時のオルノプロスチルの安定性を向上させるためには、例えば、HPMC ハードカプセルを使用することにより、目的が達成されることを確認した。

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 ジクロフェナクまたはその非毒性塩およびオルノプロスチルを含有する医薬組成物。ジクロフェナクまたはその非毒性塩およびオルノプロスチルとの組み合わせからなる医薬組成物は、市販のジクロフェナク錠およびアースロテック錠に比し、同等以上の効果と速効性が期待でき、副作用（特に消化器潰瘍、下痢／嘔吐、および腎障害）が少なく、優れた解熱、鎮痛、消炎剤効果を有する。また、水分難透過性および／または水分低含有性カプセルを用いることにより、オルノプロスチルが安定である混合製剤化を可能とした。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-241271
受付番号	50201239318
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 8月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 8月22日
-------	-------------

次頁無



特願 2002-241271

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名 小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**